Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Vorstand: Professor Dr. H. Rietschel.

Die Bedeutung des Vitamin B-Komplexes für die Dystrophie und Durchfallsstörungen des Säuglings und Kleinkindes

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt von

Heribert Biesenbaum
aus Essen-Steele.

Würzburg 1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Berichterstatter: Professor Dr. H. Rietschel.

Mit der fortschreitenden Forschung über die Chemie des Vitamin B-Komplexes, seine Physiologie, den Gehalt der einzelnen Nahrungsstoffe und schließlich den menschlichen Bedarf an Vitamin B wurde in Analogie zu den schon früher bekannten Vitaminen auch das Vitamin B in Beziehung gesetzt zu den akuten und chronischen Ernährungsstörungen des Säuglings und Kleinkindes. Die größte Rolle aber in den ätiologischen und pathogenetischen Folgerungen und Schlüssen spielt bis heute die „Diagnosis ex iuvantibus".

Die Dystrophie.

Schon 1925 machte Reyher auf Grund von Tierversuchen und eigenen klinischen Beobachtungen die Kinderheilkunde auf Vitamin B-Mangelerscheinungen aufmerksam. Er räumte dem Vitamin B (dem damals erst bekannten B_1) eine besondere antidystrophische Wirkung ein. Eine Reihe dystrophischer Störungen bezieht er fast ausschließlich auf einen Vitamin B-Mangel. Als Avitaminosen spricht er an: die avitaminotische Frühgeburt, das alimentäre Oedem bei Säuglingen von Müttern mit Eklampsie oder Hyperemesis, den Pylorusspasmus, den „spasmogenen Nährschaden", ferner akute Infekte; als B+C-Avitaminose: die exsudative Diathese und die Rachitis. Den Mehlnährschaden hält er für eine Avitaminose A+B.

Wenn auch die Behauptungen Reyhers heute nicht mehr in vollem Umfange gelten (Glanzmann), so fehlt es auch in neuerer Zeit nicht an Stimmen, die auf eine große Bedeutung des Vitamin B-Komplexes in der Ernährung des Säuglings und Kleinkindes hinweisen. Zwar ist man allgemein der Ansicht, daß reine Avitaminosen B bei uns nicht vorkommen, doch glaubt man, nicht selten hypovitaminotische Erscheinungen beobachten zu können.

Während man vor einigen Jahren noch die „Säuglingsberiberi" nur in den Ländern mit vorwiegender Reisernährung, und dann noch ausschließlich und nur bei einem Teil der Kinder beriberikranker

Mütter, aber niemals bei solchen, die durch Kuhmilch ernährt wurden, fand (Shimazono), macht man heute auf die Säuglingsberiberi aufmerksam als eine auch in unseren Breiten nicht seltene Erscheinung. Zwar sollen die ausgeprägten Symptome der tropischen Beriberi fehlen können, doch sieht man schon im Auftreten allgemeiner, meist unspezifischer Erscheinungen, die auf das dystrophische Zustandsbild hinweisen, — womit man den Anschauungen Reyhers sehr nahe kommt — eine B_1- bezw. B-Komplex-Hypovitaminose:

So sind Stepp, Kühnau und Schroeder der Meinung, daß der relative B_1-Bedarf im Kindesalter viel höher ist als später und die Hauptnahrung des Säuglings, die mütterliche Milch vor allem bei B_1-armer Ernährung der Mutter wenig B_1 enthält, ebenso die Kuhmilch. Es sei daher auch in unseren Breiten die Säuglingsberiberi keine seltene Erkrankung. Nur die Kenntnis der Symptome sei noch nicht genügend verbreitet. Als solche werden angegeben: Blässe, Gereiztheit, Gewichtsabnahme, gastrointestinale und cardiovasculäre Erscheinungen, Leberschwellung, Oedeme, Recurrens- und Oculomotoriuslähmung, Meningitis. Auf Grund eigener Beobachtungen in amerikanischen Kliniken führt Hoobler für die Säuglingsberiberi auf dem Boden B_1-armer Ernährung der stillenden Mütter ebenso die folgenden Symptome an: Anorexie, Gewichtsverlust, Steifigkeit der Extremitäten, Nackensteifigkeit, Unruhe, Blässe und niedrige Haemoglobinwerte als begleitende Erscheinungen. Die übliche Säuglingsnahrung enthalte ungenügende Mengen Vitamin B; deshalb hält er es ratsam, zur Nahrung eines jeden Säuglings B-Vitamin in Form der Bierhefe zu geben. Widenbauer gibt Säuglingen 2—10 und Kleinkindern 15 g Levurinose täglich (zit. n. Frank). Daß die Beriberi in jedem Klima, auch im gemäßigten vorkomme, sie nur bisher nicht diagnostiziert sei, vertritt auch Haas. Er stellt an fünf Fällen eine auffallende Übereinstimmung zwischen der Pathologie des intestinalen Infantilismus' und der Beriberi fest. Doch will er beide nicht völlig identifizieren. Stiner sieht in gewissen spastischen Erscheinungen bei Kindern oft einen Mangel an Vitamin B_1 und erklärt mit ihm auch die Appetitlosigkeit. Sure hält ebenfalls die Appetitlosigkeit und schlechtes Gedeihen der Kinder für Folgen eines B-Mangels in der Kost.

Ferner schreibt Widenbauer den B-Hypovitaminosen bei den akuten und chronischen Gedeihschäden des Säuglingsalters einen großen Anteil zu. In einem falsch ernährten, insbesondere hypovitaminotischen Organ könne es sekundär zur Infektion kommen, die bei einem Mangel an Abwehrkräften um sich greifen können. Gemeinsame Verabreichung von Vitamin B und D (bestrahlte Hefe) erhöhe die Resistenz. Auch Roi spricht von einem ungünstigen Einfluß des Vitamin B-Mangels auf das Gedeihen und die Resistenzfähigkeit der Säuglinge. Seit der Darreichung von Vitaminen konnte, wie Roi berichtet, eine wesentliche Herabsetzung der Morbidität und Mortalität in dem von ihm geleiteten Säuglingsheim erzielt werden. Letztere sank von 9,4% auf 2,5%. Popoviciu schreibt, daß die beiden großen Gruppen der Affektionen des Säuglingsalters, die Verdauungsstörungen und die Infekte, hauptsächlich Krankheiten der Luftwege, durch Mangel an Vitaminen B und D verschlimmert würden. Auch er erwähnt gute therapeutische Erfolge gegen Morbidität und Mortalität.

Gute Ernährungsresultate bei der Verwendung von Bierhefe zur Anreicherung der Nahrung mit Vitamin B_1 sah Bloxsom bei einer Reihe von Frühgeburten und Säuglingen. Bei 4 Frühgeburten erzielte er durch Zufütterung von Bierhefe eine tägliche Gewichtszunahme, die 79% über derjenigen anderer Frühgeburten gelegen habe. 30 Säuglinge, die täglich Hefe erhielten, nahmen durchschnittlich um 100% mehr zu als andere Säuglinge. Bei einer Zulage von Hefe oder keimenden Körnern zu Vitamin B-armer Nahrung sah Hoobler eine Beschleunigung des Längenwachstums, das sich dem der Brustkinder näherte. Die Gewichtszunahme sei weniger beeinflußt.

Morgan und Barry gaben einer Gruppe von 20 untergewichtigen Kindern zur Nachmittagsmahlzeit 85 g Brötchen, die zu 50% aus Weizenmehl, zu 50% aus Weizenkeimlingen hergestellt waren. Eine zweite Gruppe von 20 untergewichtigen Kindern bekam zur Kontrolle die gleiche Menge Brötchen, doch nur aus Weizenmehl. Nach einer Beobachtungszeit von 30 Wochen zeigten die Kinder der ersten Gruppe gegenüber den Kontrollkindern eine starke Gewichtszunahme. Auch stellte man in der Mehrzahl der Fälle eine Steigerung des Längenwachstums fest. Der Reichtum der Weizenkeimlinge an Vitamin B wird von ihnen als Ursache für diese Er-

folge angenommen und die Möglichkeit in Erwägung gezogen, Appetitlosigkeit, Nervosität, Obstipation und andere gastrointestinale Störungen des Kindes als hypovitaminotische Erscheinungen aufzufassen.

Die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamin B_1 betont auch Summerfeld nach seinen Versuchen an Waisenhauskindern im Jahre 1932. Es wurde ein Nahrungszusatz aus Weizenmehl, Maismehl, Malzmehl, Keimlingen, Knochenmehl und Hefe gegeben und eine 3½mal stärkere Zunahme als ohne Zusatz dieser Mischung erzielt. Die im Jahre 1935 von Ross und Summerfeld fortgesetzten Versuche sollen gleiche Resultate ergeben haben. Den Erfolg schreiben sie vor allem der größeren Zufuhr von Vitamin B_1 zu. Stamp behauptet, die durchschnittliche Körpergröße des Kindes mit B-Darreichung um 5 cm, das Gewicht um 2,5—5 kg steigern zu können (zit. nach Schier).

Nach der Meinung einiger Autoren (z. B. Stepp, Kühnau, Schroeder) kombinieren sich bisweilen auch der Mehlnährschaden und Milchnährschaden mit Vitamin B_1-Mangelerscheinungen (vor allem gastrointestinaler Art). Für die ursächliche Bedeutung eines Mangels an B_1 spräche die B_1-Bedarf steigernde Wirkung des Mehls (Kohlehydrats) bezw. die B_1-Armut der Milch. Für eine große Bedeutung des B_1-Mangels beim Zustandekommen des Mehlnährschadens treten auch Hamburger und Boddin ein. Sie stellen eine auffallende Ähnlichkeit fest zwischen dem Bilde der Beriberi und dem des Mehlnährschadens und machen besonders auf die hydropische Form des Mehlnährschadens als B_1-Mangelsymptom aufmerksam. Mit Glanzmann u. a. führen sie vor allem die Neigung zu Infekten bei dem Milch- und Mehlnährschaden auf den Mangel an Vitamin B zurück. Der therapeutische Erfolg von Hefegaben bezw. Malzsuppen spricht dafür (Widenbauer). Mit Rücksicht auf die Erfolge mit Malzextrakten nimmt auch Glanzmann an, daß beim Milchnährschaden wohl ein gewisser Vitamin B-Mangel eine Rolle spiele, ebenso vielleicht bei der spastischen und hydropischen Form des Mehlnährschadens.

Folgende B_1-Mangelerscheinungen beim Menschen werden von Vorhaus, Williams und Watermann angegeben: Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Lähmungen, Fieber, Appetit-

losigkeit, Durchfälle oder Obstipation, Myocardschädigung, sekundäre Anaemie, Oedeme, Exitus. Noch erkennbar als B_1-avitaminotischer Zustand sind Schwäche, anhaltende Schmerzen in den Extremitäten, Paraesthesien, Anorexie, Herzmuskelinsuffizienz, bisweilen Oedeme (= rudimentäre Beriberi). Mäßiger B_1-Mangel wird gewöhnlich nicht erkannt. Er besteht in lokalisierten anhaltenden Schmerzen in einer Extremität oder im Rücken, Paraesthesien und Appetitlosigkeit. Bei den mildesten Formen des B_1-Mangels finden sich ebenfalls Schmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Obstipation und Zuckerausscheidung im Urin ohne Hyperglykaemie (zit. nach Frank).

Schließlich sei noch die Meinung Hainiss' erwähnt. Er hält die Beziehungen zwischen Säuglingsdystrophie und Vitamin B-Umsatz noch nicht hinreichend geklärt, doch scheinen sie ihm sehr wahrscheinlich.

Wie aus der inhaltlichen Wiedergabe eines Teiles der umfangreichen Literatur hervorgehen mag, sieht man in dem Zurückbleiben der Entwicklung, Gewichtsstillstand, Wachstumshemmung, Appetitmangel, qualitativer Verschlechterung des Ernährungszustandes, kurz dem dystrophischen Zustandsbild entgegen der Eutrophie und Euergie des Säuglings und Kleinkindes zu einem großen Teil eine B_1-Hypovitaminose und gibt gute therapeutische Erfolge an mit der Darreichung Vitamin-B-angereicherter Nahrung.

Wenn schon nicht alle bisherigen Angaben eine völlige Übereinstimmung in ihren Berichten und Annahmen zueinander zeigen, die einen zurückhaltender, andere bejahender zu der Bedeutung des Vitamin B stehen, so fand sich bei Durchsicht des Schrifttums, daß den Vitamin-B-Mangeltheorien eine Zahl recht kritischer, oft gegenteiliger Versuchsergebnisse und theoretischer Stellungnahmen gegenübersteht, die die endgültige Antwort auf die Frage nach der Bedeutung des Vitamin B-Komplexes vorläufig fast unmöglich machen.

Gegenüber den wesentlichsten Theorien einer Wachstum fördernden, Resistenz erhöhenden und Appetit steigernden Wirkung des Vitamin B, ebenso entgegen der Ansicht einer im Säuglings- und Kleinkindesalter leicht eintretenden B-Hypovitaminose kam schon 1926 Schmitt in eindeutiger Form an Hand einer Reihe von Versuchen, zum Teil an eineiigen Zwillingen, die er ihrer ganzen Kon-

stitution nach für einwandfreie Vergleiche am geeignetsten hielt, zu einem gegenteiligen Ergebnis. Er konnte sich von der ansatzfördernden Wirkung des Vitamin B (Hevitan) nicht überzeugen. Ebenso wurde eine Appetit anregende Wirkung nie beobachtet. Ferner ist ihm gelungen, in allen über mehrere Monate fortgeführten Kontrollfällen bei den gewöhnlichen Milchmischungen von einer nach dem Tierexperiment vitaminarmen Milch ohne weitere Vitaminzufuhr die Resistenz nachweislich zu heben oder über viele Monate auf der Höhe zu halten. Mit einer konsequenten monatelangen Vitamin B- und C-Beifütterung ließ sich kein besseres Resultat erzielen. In einer Reihe von Fällen konnte andererseits die Resistenz auch durch monatelange reichliche B + C-Beifütterung nicht merkbar gehoben werden. Auch die Anfälligkeit ließ sich durch B + C-Vitaminzufuhr nicht verringern. Schmitt kommt so zu der Schlußfolgerung, daß die Dysergie als spezifisches Symptom eines Vitaminmangels abzulehnen sei. Ebenso sei abzulehnen, daß die Resistenz erhöhende Wirkung eine ausschließlich spezifische Eigenschaft der Vitamine darstelle. Aus seinen Versuchen zieht er weiter den Schluß, daß wenigstens in unserer Gegend die übliche Säuglingskost auch im Winter immer noch genügend Vitamine enthielte, um den sicher minimalen Bedarf des Säuglings zu befriedigen. Erst besondere Schädigungen und besondere Bedingungen beim Kinde (Konstitution, schwere Erkrankungen usw.) schienen den Boden für das Manifestwerden avitaminotischer Schäden zu bereiten. In seinen Versuchen jedoch konnte er sich nicht von einem Vorkommen B-avitaminotischer Nährschäden in unseren Breiten überzeugen.

Auch Landé äußert sich zu der Annahme einer Reihe von Pädiatern, es handele sich bei der Mehrzahl kindlicher Dystrophien um B_1- (und C-) Mangelerscheinungen: Der Beweis, daß es sich um eine echte Avitaminose analog dem Barlow oder der Beriberi handele, könne nur geliefert werden, wenn es gelänge, die bereits bestehende Krankheit allein durch Beigabe der fehlenden Stoffe zur bisherigen Nahrung zu heilen. Doch führten die Versuche Landés in $^5/_6$ der Fälle zu einem negativen Ergebnis. Es zeigte sich, daß viele der untergewichtigen Patienten einen abnorm hohen Kalorienbedarf hatten. Während die Zulage von Vitaminträgern allein

nur bei etwa $^1/_6$ der Fälle Erfolg hatte, wurden viele erst durch gleichzeitige Steigerung von Hauptnahrungs- und Ergänzungsstoffen zum Gedeihen gebracht. Andere genasen durch nur quantitative Nahrungsvermehrung, z. T. durch reine vitaminfreie Kohlehydratzulagen.

Ferner widerlegte Eckstein in vielen Versuchen die Behauptungen Reyhers. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die mancherorts angeführte Bedeutung des Vitaminmangels für die verschiedenartigsten Ernährungsstörungen bei Säuglingen nicht anerkannt werden könnten. In einem einzigen der Fälle eigener Beobachtung habe sich bei Ernährungsstörungen eine spezielle Wirkung der Vitamine auf den Stoffwechsel nachweisen lassen. Die eigenen an 8 Säuglingen ausgeführten Versuche Meyers (Freiburg) führten auch zu einem völlig negativen Resultat in der Behandlung der Ernährungsstörungen mit Hevitan. Der Verlauf der Gewichtskurve, der Appetit, die Immunität, alles sei ganz unbeeinflußt geblieben.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ross und Summerfeld stehen die Vergleichsuntersuchungen von Elias und Turner. Sie konnten mit einer Vitamin B-Zulage zur Ernährung keinen Einfluß auf das Wachstum feststellen. Ebenso sei eine Wirkung auf Erkrankungen der Respirationsorgane und gastrointestinale Störungen ausgeblieben. Wohl sei vielleicht die Appetitlosigkeit etwas geringer geworden. Auch sahen sie keine Erfolge durch Zulage von Vitamin B zur mütterlichen Kost. Im Anschluß an die Reihe der angeführten Versuche sei auch hier auf die Arbeiten von Holt und Thursfield mit ähnlichen negativen Ergebnissen verwiesen.

Glanzmann äußert sich zu den Behauptungen Reyhers als Anschauungen, die nicht mehr aufrecht erhalten werden könnten, zumal Reyher äußerst verschiedene Zustände, wie gewisse Frühgeburten, alimentäre Oedeme, Pylorusspasmus, Spasmophilie usw. unter die Vitamin B-Nährschäden rechnete. Die oben schon referierten von Hoobler angegebenen B_1-Mangelsymptome beim Säugling bezeichnet Glanzmann als „sehr vieldeutig".

Beachtenswert sind ferner die theoretischen Ausführungen Györgys. Er hält es für durchaus verfehlt, eine eingetretene Resistenzschwäche, im besonderen eine mikrobielle Erkrankung immer auf

einen Vitaminmangel zu beziehen. Es sei der wahrscheinlich nur neben anderen Faktoren auch durch die Vitamine bestimmte Ernährungszustand eine der vielen Bedingungen, die für die Entstehung und Abwehr dieser Krankheiten von Bedeutung ist. Er weist auch darauf hin, daß das geordnete Wachstum des jugendlichen, kindlichen Organismus' von so zahlreichen endogenen und exogenen Faktoren, unter den letzteren auch von so vielen alimentären Faktoren abhinge, daß es allein schon aus diesem Grunde unstatthaft erscheinen müsse, eine Wachstumsstörung stets auf die gleiche Ursache, auf einen Vitaminmangel zurückführen zu wollen. Wenn er auch der Meinung ist, daß in einer Reihe von Fällen tatsächlich von einer avitaminotischen Dystrophie die Rede sein kann, so stellt er doch klar heraus, daß die antidystrophische Wirkung keine spezifische Vitamineigenschaft sei. Es könne unter Umständen wohl fast jeder Nahrungsbestandteil einen ansatzfördernden Effekt entfalten; und wie er mit Recht sagt, wäre dann oft sogar „das Wasser ein Vitamin". Er betont dazu ausdrücklich die Beeinflussung der Wachstumsvorgänge im Säuglingsalter durch organische Nährstoffe: Kohlehydrate, Fette und Eiweiße mit ihrem qualitativen Charakter und hält es für verfehlt, diese schlechthin zu den Vitaminen zu rechnen. Dabei stellt er in eindeutiger Form den Begriff des Vitamins, eines organischen Nährstoffbestandteils mit spezifischer Wirksamkeit, dem Begriff der Wachstumsförderung als einer unspezifischen Reaktion gegenüber.

Was nun die Dystrophie nach einseitiger Mehlernährung, den **Mehlnährschaden** betrifft, so sind wohl auch heute noch die meisten Autoren der Ansicht, daß es sich um eine qualitative und quantitative Inanition handelt, daß es bei einseitiger Kohlehydraternährung zunächst an den notwendigen Fetten und Eiweißen mangelt bezw. auch die Kalorienzufuhr ungenügend ist. Es ist natürlich durchaus denkbar, daß dabei auch ein Vitaminmangel eine Rolle spielen kann, sei es, daß im Rahmen einer qualitativ unzureichenden Ernährung auch zu wenig Vitamine zugeführt werden, oder daß durch die erhöhte Kohlehydratzufuhr relativ ein Mangel an Vitamin B_1 entsteht. Doch dürfte nach dem im Vordergrund stehenden Fehlen der Fette und Eiweiße der Vitaminmangel nur unterstützend wirken bei der Entstehung der qualitativen Inanition des Mehlnährschadens;

der ja gleichzeitig, wie oben schon erwähnt, auch eine quantitative Inanition darstellt.

Als eine Eigentümlichkeit des Mehlnährschadens gilt die Oedembildung (hydraemische Form). Stepp, Kühnau, Schroeder, Hamburger und Boddin u. a. vergleichen die Oedembereitschaft mit der „feuchten Form" der Beriberi, womit allerdings dem Ernährungsödem nicht nur ein Vitamin B_1-Mangel ätiologisch zu Grunde gelegt wird. Czerny-Keller, Finkelstein, Rietschel, L. F. Meyer, György u. a. machen in erster Linie die Kohlehydrate für die Entstehung der hydropischen Form verantwortlich. Die erste Ursache für den Mehlnährschaden wird vor allem im Eiweißmangel, der einseitig erhöhten Kohlehydratzufuhr sowie der kalorischen Unterernährung gesehen und nur in geringem Maße dem mangelhaften Vitaminangebot.

Bei der Pathogenese des **Milchnährschadens** ist auch, wenn überhaupt, an sehr untergeordneter Stelle der Mangel an Vitamin B_1 maßgebend. Weitaus im Vordergrund steht hier auch nach Meinung fast aller Autoren der quantitative, vielleicht auch der qualitative Kohlehydratmangel, zumal auch Kohlehydratzugaben genügen, um den Schaden in kurzer Zeit zur völligen Heilung zu bringen ohne besondere Vitamin-Darreichung. Daß beim Milchnährschaden ein Vitamin B_1-Mangel wohl kaum eine Rolle spielen kann, zeigt offenbar der therapeutische Erfolg mit Kohlehydraten, durch die doch — nach der durch viele Versuche erwiesenen Beziehung des Vitamin B_1 zum Kohlehydratstoffwechsel — der B_1-Bedarf erhöht wird und damit der angenommene B_1-Mangel noch vergrößert werden müßte.

Wenn auch feststeht, daß das Syndrom der Dystrophie kein spezifisches Bild einer Avitaminose ist, gleichwohl es aber möglich ist, daß sich im Bilde der Dystrophie auch hypo- bezw. avitaminotische Symptome zeigen können, so läßt sich natürlich generell schwer entscheiden, in welchem Ausmaße der Mangel an Vitaminen, speziell der Vitamin B-Mangel bei der Prägung des dystrophischen Zustandsbildes maßgeblich ist. L. F. Meyer und viele andere Autoren sind der Ansicht, daß, wenn man von einer „Dystrophie mit avitaminotischem Einschlag" sprechen könne, die Vitamin A- und C-Mangelsymptome die eines B-Mangels, falls letztere überhaupt vorkämen, an Häufigkeit überwögen.

Die Durchfallsstörungen.

Unter den schon oben erwähnten „gastro-intestinalen Symptomen" im Bilde der Säuglingsberiberi verstehen die genannten Autoren die Magendarmatonie, Stillstand der Peristaltik, Achylie, Entzündungen der Darmschleimhaut als Eigentümlichkeiten eines B_1-Mangels.

Daß Diarrhoeen auf kolitischer Basis auf einen Mangel an Vitamin B_1 zurückzuführen seien, wie verschiedentlich behauptet wurde, halten auch Stepp, Kühnau, Schroeder in keinem Falle für erwiesen; doch solle nach Ergebnissen von Tierversuchen Vitamin B_1 für die normalen Resorptionsvorgänge im Darm unentbehrlich sein und eine Schutzfunktion auf den Magen-Darmkanal ausüben. Koch berichtete kürzlich von guten Erfolgen, die er mit Betaxin erzielt habe bei chronischen Durchfällen von Patienten, bei denen er B_1-Mangelerscheinungen in Form reizbarer Nervenschwäche, Appetitlosigkeit und besonders chronischer, unbeeinflußter Durchfälle sah. Er macht auf das Vitamin B_1 aufmerksam als ein wertvolles Mittel zur Behandlung chronischer Gastroenteritiden. Doch findet sich auch in seinem Bericht keine Stellungnahme zur pathogenetischen Klärung der Gastroenteritis auf Grund eines B_1-Mangels.

Alle Versuche und Theorien über die Beziehungen des Vitamin B_1 wie überhaupt des gesamten B-Komplexes zu den Durchfallsstörungen sind noch so sehr im Fluß, als daß es möglich wäre, sich auch hierüber ein klares Bild zu machen, noch viel weniger etwas sicher Erwiesenes aufzeigen zu können.

Doch gilt als allgemein anerkannte Tatsache, daß als Folge von langdauernden Durchfällen sekundär hypo- oder auch avitaminotische Symptome auftreten können, da das Vitamin durch die veränderten chemischen Verhältnisse im Darm zerstört werden kann oder nicht zur Resorption kommt.

In der Symptomatologie des B_2-Komplexes bezeichnet man besonders die Steatorrhoe als pathognomisch für einen Mangel des B_2-Komplexes, ohne auch hier darin übereinzustimmen, welcher Faktor des B_2-Komplexes für das Entstehen der Fettdiarrhoe verantwortlich zu machen ist.

Die Steatorrhoe im Kindesalter steht im Vordergrund des **Symptomkomplexes der kindlichen Sprue** (Coeliakie), der besonders wegen seiner Aetiologie und Pathogenese Kinderheilkunde und innere Medizin seit langem sehr beschäftigt. Entgegen der Auffassung, es handele sich bei der Sprue der Erwachsenen und dem intestinalen Infantilismus (Coeliakie) um zwei Krankheiten mit verschiedener Aetiologie und Pathogenese, konnte Hess Thaysen zeigen, daß es sich bei beiden um dieselbe Erkrankung handele; ja er setzte diesen auch die tropische Sprue dem Wesen nach gleich und faßte alle drei in der Bezeichnung „idiopathische Steatorrhoe" zusammen. Hansen, ebenso Rietschel haben sich im wesentlichen den Anschauungen Hess Thaysens angeschlossen. Neben verschiedenen anderen ätiologischen Hypothesen sehen manche Autoren die primäre Ursache für die Entstehung des Spruebildes in einer B-Komplex-Avitaminose und stützen ihre Anschauungen auf Vergleiche der Sprue mit verwandten Erscheinungen, doch fast ausschließlich auf therapeutische Erfolge mit dem nach ihrer Meinung fehlenden Vitamin: so verglich Reyher die Coeliakie mit dem von ihm aufgestellten „spasmogenen Nährschaden" und stellte eine weitgehende Übereinstimmung der Symptome fest. Er kam damit zu der Annahme, es müsse sich bei dem intestinalen Infantilismus wohl um eine besonders schwere chronische B-Avitaminose handeln. Durch gute therapeutische Erfolge mit Hevitan sah er seine Annahme gestützt. Castle, Rhoads, Lawson und Payne vergleichen die Sprue mit dem Bilde der Perniciosa und stellen eine starke Übereinstimmung fest. Demzufolge sehen sie im Fehlen des Perniciosaschutzstoffes die Ursache für die Entstehung der Sprue. Nach der Arbeit Slots soll es sich wahrscheinlich um eine gemischte B_2-Komplex- und C-Avitaminose handeln. Ebenso ist Rudy der Meinung, daß die Sprue keine reine, einheitliche Avitaminose ist, sondern auf das Fehlen mehrerer Vitamine (eines davon sei das Vitamin C) zurückzuführen sei. Stepp, Kühnau, Schroeder nehmen einen besonderen Sprue verhütenden Faktor im B_2-Komplex an.

Hess Thaysen und Hansen stellen in den Vordergrund des Sprue-Komplexes als Grundstörung die Fettdiarrhoe, von der alle sekundären Symptome, auch die avitaminotischen, zu unter-

scheiden seien. Rietschel und Versár betonen dazu noch in Auswertung der von Hess Thaysen gefundenen „flachen Blutzuckerkurve", daß gleichzeitig mit der Fettdiarrhoe auch eine Resorptionsstörung der Zucker einhergehe und ebenso auch die Eiweißresorption und die Aufnahme der Mineralien gehemmt sei. Jedenfalls stimmen sie in der Auffassung überein, daß in erster Linie die Frage nach der Aetiologie des Durchfalls gestellt werden muß. Auf diese Frage aber geben die bisherigen Vitaminmangeltheorien keine befriedigende Antwort. Sie werden daher auch von den meisten Autoren (Fanconi, Hess Thaysen, Hansen, Rietschel, Versár) abgelehnt und die im Bilde der Sprue auftretenden hypo- oder avitaminotischen Symptome als sekundär entstanden aufgefaßt.

Von den Möglichkeiten zur Klärung der Durchfallspathogenese, die Hess Thaysen zur Diskussion stellte, wurde von Hansen die Annahme einer mangelnden Spaltung der Neutralfette im Darm, einer zu schnellen Dünndarmpassage oder einer Wiederausscheidung schon resorbierten Fettes in den Darm in eindeutiger Form widerlegt. Als einzige Möglichkeit, die über die Entstehung der Fettdiarrhoeen Aufschluß zu geben vermag, wird die einer Resorptionsstörung klar herausgestellt. Und zwar vermutet er eine Störung der Fettresynthese in der Darmepithelzelle.

Ausgehend von dieser Resynthesestörung sucht Versár auf Grund interessanter Versuche neuerdings über Ursache und Pathogenese der Sprue Klärung zu geben: An Tierversuchen konnte er einwandfrei zeigen, daß zur Phosphorylierung der Zucker und zur Synthese der Neutralfette aus Fettsäuren und Glyzerin über Phosphatide ein Hormon der Nebennierenrinde notwendig ist und daß bei Nebennierenexstirpation die Resorption gestört ist. Er sieht auf diese Feststellung hin die primäre Ursache der Sprue in einer Störung der Nebennierenrindenfunktion. Zum Beweise seiner Annahme verweist er auf die guten therapeutischen Ergebnisse mit Nebennierenrindenhormon (Cortin) bei Tieren mit dem experimentell erzeugten Sprue-Symptomenkomplex, ferner auf die vielfach beschriebenen, wenn auch bisher geringen pathologisch-anatomischen Befunde an der Nebenniere. Die auftretenden Pigmentationen hält

er in Analogie zu denen bei Morbus Addison auch beweisend für eine primäre Störung der Nebennieren. Wenn einmal ein Addison mit Fettstühlen, das andere Mal die Sprue mit Addison'schen Pigmentationen einhergehe, so seien diese Erscheinungen damit so zu erklären, daß der Prozeß entweder vom Mark zur Rinde oder umgekehrt verlaufe. Hansen lehnt eine primäre Nebennierenhypofunktion ab und sieht die Nebennierensymptome als sekundäre Störungen der Fettdiarrhoe und hält die zu geringen pathologisch-anatomischen Befunde nicht hinreichend genug, die Behauptung Versárs zu stützen. Rietschel macht mit Recht darauf aufmerksam, daß auch für die Nebennierenhypofunktion eine Ursache gefunden werden müßte, die auch Versár nicht angeben könne. Gegen die Theorie Versárs verweist er vor allem auf die Grundumsatzerhöhung bei Spruekranken, die sich nicht mit einem Ausfall der Nebenniere vereinbaren läßt. Wie Stalder vor kurzem in einem klinischen Bericht über 2 Spruefälle mitteilte, zeigte die Behandlung mit Cortin keinen Erfolg. Ebenso beobachtete Mayer (Basel) keine therapeutische Wirkung und lehnt ebenfalls die Theorie Versárs ab.

Doch konnte Versár ferner feststellen, daß eine Vergiftung der Versuchstiere mit Monojodessigsäure den gleichen Erfolg zeigte wie die Nebennierenexstirpation, daß also die Monojodessigsäure im Stande ist, die Phosphorylierung und damit die Resorption zu stören trotz guter Funktion der Nebennierenrinde. Ein weiteres wichtiges Ergebnis seiner Versuche zeigt, daß bei Darreichung von Laktoflavinphosphorsäure an die nebennierenlosen Tiere die gleich guten Erfolge erzielt werden konnten wie mit Zuführung von Nebennierenrindenhormon. Seine Versuche ergaben auch, daß wie die Kohlehydrate und Fette ebenso das Laktoflavin (B_2) der Phosphorylierung durch das Rindenhormon bedarf, um zu der erst wirksamen Laktoflavinphosphorsäure werden zu können. Mit dieser Feststellung lehnt er die Annahme eines Vitamin B_2-Mangels als primäre Ursache für die Resorptionsstörungen ab und erklärt die in der Literatur beschriebenen therapeutischen Erfolge mit Hefe oder Leber (Campolon) durch ein schon oben erwähntes Ergebnis seiner Versuche, nämlich daß die Flavinphosphorsäure, die auch in Hefe und Leber als solche schon zugeführt wird,

das Nebennierenrindenhormon in der Phosphorylierung ersetzen kann.

Wenn auch Versárs spezielle ätiologische Ansicht, die Annahme einer „interrenalen Steatorrhoe" bestritten wird, vermögen doch seine wertvollen Versuchsergebnisse die ätiologische Forschung über die Sprue in zwei andere, unten skizzierte Richtungen zu weisen. Welche von beiden jedoch zum Ziele führt, müssen weitere Forschungen der Zukunft zeigen.

1. In Ablehnung der primären Funktionsstörung der Nebennierenrinde schenkt Rietschel den Jodessigsäure-Versuchen Versárs besondere Beachtung. Er gibt die interessante Weisung, daß es doch sehr nahe läge, chemische Substanzen im Darm entstehend anzunehmen, die ebenso wie die Monojodessigsäure die Phosphorylierung hemmen können. Freilich müßten erst weitere Forschungen hier einsetzen.

Doch scheinen die therapeutischen Erfolge Versárs und anderer (z. B. Stalders) gegen diese Theorie zu sprechen. Denn wenn die im Darm vorhandenen hypothetischen Substanzen die Phosphorylierungsreaktion des Nebennierenrindenhormons hemmen, müßten sie ebenso auch die Phosphorylierung durch die peroral zugeführte Laktoflavinphosphorsäure stören. Es dürfte also nicht zu einem therapeutischen Erfolg mit Laktoflavinphosphorsäure kommen.

2. Die Überlegung weist nun in die zweite Richtung: ätiologisch doch die Möglichkeit eines Vitamin B_2 (Flavin)-Mangels anzunehmen. Zu dessen Verständnis gehört aber notwendig die Annahme oder besser der Beweis, daß durch Vitamin B_2-Mangel die Funktion der Nebennierenrinde gestört wird, denn ist das nicht der Fall, wäre nicht eigens die therapeutische Zufuhr von Laktoflavinphosphorsäure notwendig, sondern das Flavin (Vitamin B_2) müßte genügen, da es von dem Hormon der dann gesunden Nebenniere phosphoryliert und aktiviert würde. Versár zeigte aber, daß nur die Flavinphosphorsäure wirksam ist.

Diese Wirkung des B_2-Mangels auf die Nebennierenrinde im Sinne einer Incretionsstörung vermutet Versár 1935 indem er auf Mc. Carrisons und seine eigenen Tierversuche verweist, die eine starke Hypertrophie der Nebennieren bei Vitamin B_2-Mangel

zeigten. Da nun das Adrenalin nicht zugenommen habe, schließen er und Besnák, daß nur die Rinde hypertrophiere. Es handele sich wohl um eine kompensatorische Hypertrophie als Folge einer Incretionsstörung durch B_2-Mangel. Hierzu berichten Schmitz und Kühnau die Versuche Mc. Garrisons und Versárs wiederholt und die Ergebnisse bestätigt zu haben.

Würde man alle Forderungen zur Klärung der Pathogenese als erfüllt betrachten können, handelte es sich bei der Sprue um eine Vitamin B_2 (Laktoflavin)-Avitaminose, doch nur insofern, als der Mangel an B_2 die Incretion der Nebennierenrinde stört und damit Phosphorylierung und Resorption unmöglich werden läßt. Alle anderen Symptome entwickeln sich sekundär auf Grund der gestörten Resorption der Zucker und Fette, der darauf folgenden Acidosis und z. T. auch auf dem Boden ungenügender Aufnahme von Mineralien und Vitaminen (Durchfall!). Aber es bedarf in dem ätiologischen und pathogenetischen Aufbau des Spruebildes in beiden oben angegebenen Richtungen noch mancher Versuche und Bestätigungen, um auch hierüber etwas sicher Erwiesenes behaupten zu können.

Schlußwort.

In einer Gesamtschau des Vitamin B-Problems läßt sich feststellen, daß einen großen Raum in der klinischen Vitamin B-Forschung bis heute die Diagnose ex iuvantibus einnimmt. Sicher können und sollen eindeutige Erfolge mit Vitamin B-Darreichung nicht in Abrede gestellt werden. Aber sie befriedigen nicht in der Klärung pathogenetischer Zusammenhänge, die doch schließlich erst wissenschaftlich eine ätiologische Theorie begründet.

Es sei nochmals hervorgehoben, daß es sich bei der Dystrophie um eine komplexe Störung handelt, die ebenso eine quantitative wie qualitative Inanition darstellt, wobei durchaus denkbar, wie oben schon erwähnt, auch ein Mangel an Vitaminen eine Rolle spielen kann.

Während bei der Sprue die im Vordergrund stehenden charakteristischen Fett- und Zuckerstühle für Pathogenese und Aetiologie

ein Leitmoment bedeuten, kann über die Bedeutung eines Vitamin B-Mangels für die Entstehung der profusen Durchfälle noch kaum etwas Klares gesagt werden. Doch sind wohl alle Autoren der Ansicht, daß der weitaus größere Prozentsatz der im Säuglings- und Kleinkindesalter auftretenden Durchfälle teils auf direkter Darminfektion, teils als Folge einer Dyspepsie auf einer Bakterieninvasion bezw. Dünndarminfektion beruhen.

Ich danke Herrn Professor Dr. Rietschel für die Überlassung des Themas und die gütigst erteilten Ratschläge.

Schrifttum.

Bloxsom: Am. Journ. Diss. Childr. Bd. 37, S. 1161 (1929).

Castle, Rhoads, Lawson, Payne: Arch. int. Bd. 56, S. 627 (1935).

Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, Bd. II. Verlag Deuticke 1926.

Eckstein: Ref. Klin. Wschr. 1926, S. 868.

Elias und Turner: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 32, S. 340 (1937).

Fanconi: Der intestinale Infantilismus und ähnliche Formen der chronischen Verdauungsstörung. Beiheft 21 z. Jb. Kinderhlk. Verlag Karger 1928.

Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, Verlag Springer 1924.

Frank: Ergebn. d. inn. Med. u. Kdhlk. Bd. 38, S. 514. (1930), Mtschr. Kinderhlk. Bd. 69, S. 139. (1937). (Referate und Literaturangaben.)

Glanzmann: Schweiz. med. Wschr. 1932, S. 450.

György und Stepp: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Verlag Springer, 1927.

Haas: Arch. Pediatr. Bd. 46, S. 467 (1929).

Hainiß: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 31, S. 255 (1936).

Hamburger und Boddin: Jb. Kinderhlk. Bd. 125, S. 300 (1929).

Hansen und v. Staa: Die einheimische Sprue. Verlag Thieme, 1936.

Hess Thaysen: Arch. of Int. Med. Vol. 44 S. 477 (1929).

— Arch. d. Mal. de l'Appar. digest. XXIV S. 123 (1934).

— Quart. Journ. of Med. Vol. IV S. 359 ((1935).

— Arch. f. Verdauungskrkh. Bd. 61, S. 225 (1937).

Holt: zit. nach György.

Hoobler: Journ. Am. Med. Assoc. Bd. 91, S. 307 (1928); Bd. 96, S. 675 (1931).

Koch: Dtsch. med. Wschr. 1937, S. 1153.

Landé: Dtsch. med. Wschr. 1926, S. 1388.

Mayer, A.: (Basel) Klin. Wschr. 1937, S. 1593.

Meyer, L. F.: (Berlin) in: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Hrsgb. Feer, Verlag Fischer 1934.

Meyer: (Freiburg), Ref. Jb. Kinderhlk. Bd. 110, S. 230 (1925).

Morgan und Barry: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 24, S. 660 (1930).

Popoviciu: Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 31 S. 656 (1936).

Reyher: Münch. med. Wschr. 1925, S. 323.
— Arch. Kinderhlk. Bd. 75, S. 72 (1925); Bd. 76, S. 291 (1925).
Rietschel: Kinderheilkunde, Verlag Lehmann, 1925.
— Schweiz. med. Wschr. 1937, S. 983.
— Dtsch. med. Wschr. 1938, S. 73.
Roi: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 31, S. 138 (1936).
Roß und Summerfeld: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 31, S. 4 (1936).
Rudy: Vitamine und Mangelkrankheiten, Verlag Springer, 1936.
Schier: Die Kinderkrankheiten, Hypokrates-Verlag, 1937.
Schmitt: Ztschr. Kinderhlk. Bd. 42, S. 205 (1926).
Schmitz und Kühnau: Biochem. Ztschr. Bd. 259, S. 301 (1933).
Schroeder: Kinderärztl. Prax. 1936, S. 506.
Shimazono, in: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Hrsg. Stepp und György, Verlag Springer, 1927.
Slot: zit. nach Stepp, Kühnau, Schroeder.
Stalder: Schweiz. med. Wschr. 1937, S. 1091.
Stepp, Kühnau, Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, Verlag Enke, 1936.
Stiner: Schweiz. med. Wschr. 1934, S. 1129.
Summerfeld: Ref. Zentr.-Bl. Kinderhlk. Bd. 26, S. 645 (1932).
Sure: Zit. nach Frank.
Thursfield: Zit. nach György.
Versár: Schweiz med. Wschr. 1935, S. 1093; 1937, S. 823.
— Ztschr. Vitam.-Forsch. Bd. 5, S. 265 (1936).
— Biochem. Ztschr. 1937, S. 152; 159; 174; 182.
— Pflüg. Arch. 1937, S. 136.
Widenbauer: Münch. med. Wschr. 1935, S. 1071.

(abgeschlossen im Februar 1938).

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1913 wurde ich in Essen-Steele als Sohn des Oberingenieurs Albert Biesenbaum und seiner Ehefrau Agnes von der Stein geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule und neunjährigem Besuch des Karl-Humann-Gymnasiums zu Essen-Steele erhielt ich im März 1933 das Reifezeugnis. Im Sommer 1933 leistete ich mein Arbeitsdiensthalbjahr ab und begann an der Universität Köln im November 1933 das Studium der Medizin. Nach 5 vorklinischen Semestern in Köln und Bonn bestand ich in Bonn im Februar 1936 das Physikum, nach weiteren 6 klinischen Semestern in Königsberg und Würzburg das medizinische Staatsexamen im Sommer 1939 an der Universität Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Benutzung des angegebenen Schrifttums angefertigt habe.

Würzburg, im Mai 1939.

Heribert Biesenbaum.